

2. W2189-02

POROUS FINE CELLULOSE GRANULE

Publication number: JP2084401

Publication date: 1990-03-26

Inventor: YAGINUMA YOSHIHITO

Applicant: ASAHI CHEMICAL IND

Classification:

- international: **A61K8/73; A61K8/72;** (IPC1-7): A23L1/03; A61K7/00; A61K7/02; A61K47/46; B01D15/08; C08B15/08

- european: A61K8/73C

Application number: JP19880233656 19880920

Priority number(s): JP19880233656 19880920

Report a data error here

Abstract of JP2084401

PURPOSE: To provide the title novel granules of I crystal type, having developed fine pore structure and large specific surface area, excellent, as powder, in autofluidity and compression moldability, thus suitable for drug adsorption carriers, compression molding aids, fluidity improvers, etc.

CONSTITUTION: The objective granules of I crystal type, $\geq 20 \text{ m}^2/\text{g}$ in specific surface area, having such porous structure as to be $\geq 0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$ in volume of fine pores $\geq 0.01 \mu\text{m}$ in size, and $\leq 100 \mu\text{m}$ in mean granular size. The granules can be obtained by dispersing in an organic solvent e.g., finely granular natural cellulose such as ramie having a crystal form of cellulose I followed by spray drying of the resultant slurry using a nitrogen gas-circulating type spray dryer.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-84401

| | | | |
|-------------------------|------|------------------------|----------------------|
| ⑨ Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | ⑬ 公開 平成2年(1990)3月26日 |
| C 08 B 15/08 | | 7330-4C | |
| // A 23 L 1/03 | | 6926-4B | |
| A 61 K 7/00 | | 7306-4C | |
| | J | 7306-4C | |
| | N | 7306-4C | |
| | M | 7306-4C | |
| | A | 7417-4C | |
| | | 6953-4D | |
| B 01 D 15/08 | | 6926-4B | |
| | | A 23 L 1/03 | |
| | | 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁) | |

⑭ 発明の名称 多孔性微小セルロース粒子

⑮ 特 願 昭63-233656

⑯ 出 願 昭63(1988)9月20日

⑰ 発 明 者 柳 沼 義 仁 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ⑱ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

明 細 書

1. 発明の名称

多孔性微小セルロース粒子

2. 特許請求の範囲

結晶形がI型であり、比表面積が20 m²/g以上でかつ直径0.01 μm以上の細孔の容積が0.3 cm³/g以上の多孔構造を有し、そして平均粒径が大きくとも100 μmであることを特徴とする多孔性微小セルロース粒子

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は多孔性微小セルロース粒子に関するものであり、さらに詳しくは従来のものにはない大きな比表面積と発達した細孔構造を有し、かつ結晶形がI型であることを特徴とする多孔性微小セルロース粒子に関するものである。本発明物質は食品、医薬品の吸着担体、圧縮成形助剤、流動性改良剤、化粧品品の添加剤などに利用される。

(従来技術)

多孔性のセルロース粒子は従来、ゲル濾過剤、

セルロース性イオン交換体の原料、アフィニティークロマトグラフィー用担体、高分子担体、化粧品添加剤等として種々の分野で使用されている。その製造方法としては例えばビスコースを凝固再生浴中に粒状で落下させて凝固再生を行わせることにより16〜170メッシュの多孔性再生セルロース粒子を得る方法(特開昭48-60753号)や、アンモニア性水酸化銅溶液にセルロースを溶解し、乳化剤を含むベンゼン中に滴下してセルロース溶液を分散後、再生浴にこれを投入してセルロース小球を得る方法(特公昭52-11237号)、三酢酸セルロースの粒状粒子をケン化することにより多孔性セルロース球状粒子を得る方法(特公昭63-12099号)などが開示されている。しかしそれらはクロマトグラフィー用担体として用いられるため製品は通常湿潤した状態であり、乾燥すると収縮を起こして充分な細孔容積を維持することができない。

またそれらはセルロースもしくはセルロース誘導体の溶解・再生操作を行っているがために、そ

の結晶形はⅡ型となっている。

乾燥状態の多孔性セルロース粒子としては特公昭57-45254号に、水不混和性液体中のビスコース懸濁液を加熱することにより固化し、次いで酸分解して球状セルロース粒子を得る方法が示されており、その中に「約30%以下の気孔率を有する粒子は寸法安定性であり、乾燥できる」との記載があるが、使用目的に適応しないため具体的な記述は示されていない。また、特開昭63-90501号には、セルロースザンテートと水溶性高分子化合物のアルカリ水溶液の混合物の微粒子状分散液を凝固・中和後、該水溶性高分子を除去することにより多孔性のセルロース粒子を得る方法が示されているが比表面積に関する記載は全くない。これらとても溶解・再生操作を行っているから製品の結晶形はやはりⅡ型である。

セルロースの結晶形はⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型などが知られておりその中で特にⅠ型は「天然セルロース」、Ⅱ型は「再生セルロース」と呼ばれている。天然セルロースは古来、植物繊維として

食用に供しており、又、現在では液状食品の分散安定剤や医薬品の賦形剤として広く使用されており、再生セルロースは服飾材料であるレーヨン系やキュブラ系、前出のクロマトグラフィー用担体としての球状粒子として使用されている。Ⅰ型とⅡ型では使用分野が異っており、結晶形の違いは使用目的により留意すべき問題である。

比表面積の大なるセルロース粉末は有機溶媒置換法や臨界点乾燥法を用いることにより調整し得ることが知られている。(臼田誠人、紙バ技協誌、36(4)、423-433(1982))しかしそれらはおおよそ300Å以下の細孔を有するにとどまり、それ以上の大きな細孔を有することはなく、またその細孔容積も充分なものとはいえない。

(本発明が解決しようとする問題点)

本発明者は従来のもとは異なる、発達した細孔構造を有し、かつ、充分な気孔容積を有し、さらには乾燥状態で大なる比表面積を有する多孔質の天然セルロース微小粒子を得るために鋭意努力を重ねた結果、本発明に到達したものである。本

発明の目的は新規な多孔性の微小セルロース粒子を提供することにある。

従来知られている多孔性セルロース粒子は前述の通り、いずれもセルロースもしくはセルロース誘導体の溶解・再生操作を行っているがためにその結晶形はⅡ型となっており、また乾燥状態で発達した細孔構造(直径の大きな細孔と充分な細孔容積)と大きな比表面積を合わせもつものはなかった。

(問題を解決するための手段)

本発明は、結晶形がⅠ型であり、比表面積が20 ml/g以上でかつ直径0.01 μm以上の細孔容積が0.3 cc/g以上の多孔構造を有し、そして平均粒径が大きくとも100 μmであることを特徴とする多孔性セルロース微小粒子に関するものである。

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明による多孔性セルロース微小粒子の結晶形はⅠ型であり、ラミー、コットンリンター、木材パルプ等の天然セルロースと同じ結晶構造を有している。さらに本発明による多孔性セルロース

微小粒子は長径と短径の比が比較的1に近い球状を呈している場合が多く、その表面は1 μm以下の微小な孔を無数に有するような状態か、もしくはその多孔質面と棒状のセルロース粒子が混在するような状態となっている。多孔性は表面のみならず内部にも及んでおり、直径0.01 μm以上の細孔の容積は0.3 cc/g以上でかつ比表面積が20 ml/g以上であるという微細細孔構造を有している。

これら微細細孔構造を規定する3つの条件のいずれが欠けても本発明の目的とする効果を発揮し得ない。一般に細孔の直径が大きな場合、例えば0.1 μm以上であるとする細孔容積は大となりやすく、又、細孔直径が小さな場合は比表面積が大となりやすい。しかし、特に溶解・再生操作を取り得ない天然セルロース粒子の場合、この3つの物性を制御することが困難であったが、本発明による多孔性セルロース粒子はそれらを兼ね備えており、そのために医薬品の吸着担体や粉体の圧縮成形助剤として極めて優れた性質を発揮し得る

ものである。

また本発明による多孔性セルロース粒子は平均粒径が $100\mu\text{m}$ 以下である。これは、一般に平均粒径が $100\mu\text{m}$ 以上の粉体は他の粉体との混合性が悪く、粉としての欠点を感じるようになるためであり、例えば、医薬品製剤の混合粉体の流動性改良剤として本発明品を用いた場合、平均粒径が大きいと他の粉との分離が生じ、その機能を十分に発揮し得なくなる。

本発明の多孔性セルロース微小粒子は例えば以下の方法により製造されるが、これらの方法に限定されるものではない。

本発明の多孔性セルロース微小粒子は有機溶媒に分散させた微粒子状天然セルロースをスプレードライ法により造粒、乾燥することで得ることができる。

セルロース微粒子の有機溶媒スラリーは種々の方法で調整することができる。例えば、天然セルロース原料を化学的処理（酸加水分解等）および、もしくは機械的処理（粉砕、摩砕等）により微粒

子状のセルロース粒子とし、この時分散媒となっている水を有機溶媒で置換し、さらに固形分濃度を調節することでスプレードライに供するスラリーを調整することができる。この際、要は有機溶媒中に微粒子状セルロースが分散している状態にしてやればよいわけだから、有機溶媒置換後のスラリーに対し摩砕処理を加えることで目的を達成してもよい。むしろ有機溶媒置換操作（有機溶媒分散、濾過の繰り返し）の作業性はその方が良好である。分散微粒子の大きさは $10\mu\text{m}$ 以下好ましくは $1\mu\text{m}$ 以下であることが本発明の中間原料として適当である。天然セルロース原料としてはセルロースⅠ型の結晶形を有するラミー、コットンリントー、木材パルプなどが用いられ、また有機溶媒としてはアセトン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン等の1種もしくは2種以上が使用される。（2種以上の使用の際は、段階的な逐次置換となる。）

スプレードライはスラリーの分散媒が有機溶媒

であるから防爆を考慮したクローズドシステムの、例えば窒素ガス循環型のスプレードライヤーを使用して行う必要がある。

（発明の効果）

本発明によって得られる多孔性セルロース微小粒子は今までに知られていない細孔構造、細孔容積及び比表面積を有する天然セルロース粒子であり、造粒されているがために粉体としての自流動性に優れている。他の粉体と混合するような場合、特に本発明品の粒度分布がシャープである場合、その混合粉体の流動性が極めて向上し、例えば医薬品製剤の処方に組み入れ直接粉末圧縮法にて錠剤を製すると錠剤の重量バラツキが著しく低減される。また発達した細孔構造と十分な比表面積を有するがために、直接粉末圧縮法における添加剤として必要な性質である圧縮成形性に優れ、特に成形性の劣る処方系に配合した場合においてその効果は顕著となる。さらに、アスピリンのような昇華性を有する主薬と本発明品を物理混合すると主薬が細孔に吸着され、結局主薬の溶出速度が著

しく早くなることから、医薬品製剤の溶出性改善剤として利用することも可能である。

本発明品は天然セルロースであるから食用として自由に供し得ることができ、また化学的に不活性であることから医薬品製剤や酵素製剤等の製剤の安定化にも寄与する。

また、多孔性のセルロース粒子は液体クロマトグラフィー用のカラム充填剤として利用され中でもⅠ型の結晶構造を有するセルロース粒子はアミノ酸の光学異性体の光学分割に使用し得ることが知られているが、本発明の多孔性セルロース微小粒子は比表面積が大であることから、そのようなカラム充填剤として優秀な性能を有する。

その他に本発明品は化粧品配合剤としても使用し得る。例えば固形のファンデーションに配合すると多孔性であること、又、粒子が大きすぎないことから、のび特性が良くなり、またセルロースの特性上（吸湿性等）他の化粧品配合成分や皮脂あるいは汗の含みが良好であるため化粧くずれにくく、かつ軽い使用感が得られるようになる。

またクリーム、乳液等の乳化型の化粧料に配合すると乳化性が安定し、使用時ののびが軽く、使用後はさっぱり感、かつしっとり感の優れたものとなる。

実施例に先立ち、製品粒子の物性評価法及び錠剤物性の測定方法について説明する。

<平均粒子系 (μm)>

柳本製作所製ロータップ式篩振盪機により J I S 標準篩 (Z8801-1987) を用いて試料 50g を 30 分間篩分し、累積 50 重量% の粒度を平均粒子径とする。粒径が小さくて篩分け法で平均粒径が求められない場合は顕微鏡法を用いて測定した。顕微鏡法は試料粉末を水、エタノール、グリセリンの等重量混合溶液に適量分散させ、これを光学顕微鏡にて写真撮影し、その写真に写っている個々の粒子について粒子径を測定し、その平均をもって平均粒径とするものである。粒子径の測定は任意な一方向の 2 平行線で挟まれた距離として求め、検体数は 200 個とした。

める。

(実施例)

実施例 1

市販 DP バルブを切断し、7% 塩酸水溶液中で 105℃ で 20 分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を中和、洗浄、濾過・脱水したウェットケーキ (水分含量 50%) 3.0kg を 10ℓ ニーダーにて約 1 時間混練、摩砕した。この摩砕ウェットケーキの水分をイソプロピルアルコール (以下、IPA と略) で置換し、最終的に固形分 (セルロース分) 濃度が 5.5 重量%、水分が 0.4 重量%、IPA が 94.1 重量% となるようにスラリーを調整した。このとき微粒子状セルロースはそのほとんどが 1 μm 以下に摩砕された状態であった。

このスラリーを窒素循環型のスプレードライヤーを用い噴霧乾燥を行ったところ、極めて球形に近い粒子から成る粉体を得ることができた。この粉体の 45 μm 以上の粗粒分をカットし (JIS Z 8801 45 μm による) その篩過留分を試料 A とした。試料 A の基礎物性を第 1 表に示す。

<細孔直径 (μm) 及び細孔容積 (cm^3/g)>

島津製作所製ポアサイザー 9300 を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求め、細孔容積は粒子内水銀侵入体積をもって表わした。

<比表面積 (m^2/g)>

吸着物質として窒素を用い、BET 法にて測定した。

<結晶形>

X 線ディフラクトメーターにより X 線回折を行い、そのディフラクトグラムより判定した。

<安息角 ($^\circ$)>

筒井理化学器械製安息角測定器 (ターンテーブル型) により円錐堆積法を利用して測定した。繰返し数は 3 でその平均値をとる。

<錠剤硬度 (kg)>

プロイント産業製シュロインガー硬度計で錠剤の径方向に荷重を加え、破壊した時の荷重で表わす。繰返し数は 10 でその平均値をとる。

<錠剤重量バラツキ (%)>

錠剤 10 錠をそれぞれ精秤し、変動係数を求

実施例 2

実施例 1 と同様にして得られたウェットケーキを IPA に分散し、濾過・脱水、再分散を 2 回行い、さらに日本精機製作所製、グリーンホモジナイザー 15 M 型を用い、処理圧 400 kg/cm² で 3 回分散処理を行い、これを実施例 1 と同様に噴霧乾燥した。乾燥前のスラリーは固形分濃度が 9.8 重量%、水分が 2.5 重量%、IPA が 87.7 重量% という組成であった。得られたサンプルは標準篩 (JIS Z 8801 250 μm) を用いて 250 μm 以上の粗粒分をカットし、その 250 μm 以下の球状試料を試料 B とした。試料 B の基礎物性を第 1 表に示す。

比較例 1

実施例 1 と同様にして得られたウェットケーキ 1 kg をアセトン 2 ℓ に分散し、濾過・脱水した。このアセトン置換したウェットケーキを五橋製作所製高速混合造粒機 NSK 250 型に入れ、攪拌羽根の回転速度 500rpm で 1 分間解砕・造粒した。この 710 μm 以下の留分 (JIS Z 8801 710 μm によ

る)を50℃で18時間乾燥して球状試料Cを得た。試料Cの基礎物性を第1表に示す。

比較例2

市販微結晶セルロース「アビセル PH-101」(旭化成工業㈱製)を試料Dとした。試料Dの基礎物性を第1表に示す。

第1表

| 試料名 | 平均粒径 (μm) | 0.01 μm 以上の 細孔容積 (cm^3/g) | 比表面積 (m^2/g) | 結晶形 |
|-----|---------------------------|--|-----------------------------------|-----|
| A | 10 | 0.65 | 136.1 | I |
| B | 48 | 0.89 | 24.1 | I |
| C | 109 | 0.31 | 9.6 | I |
| D | 43 | 0 | 1.1 | I |

第1表を見るとわかるように、微粒状セルロースのIPAスラリーの噴霧乾燥品である試料A及び試料Bは細孔容積も比表面積も充分大きく、かつ、平均粒径が100 μm 以下というものであった。ちなみに試料Bの細孔容積が試料Aのそれよりも大きいにもかかわらず比表面積が小さいというのは細孔の大きさが違うためである。(試料Aの細孔は試料Bのそれよりも小さい。)摩砕処理や噴霧乾燥を行わずに調整したセルロース粒子である試料Cは細孔容積は充分であったが比表面積が低く、又、既存のセルロース粉末である試料Dは細孔容積、比表面積ともに満足のいくものではない。

以上のように、実施例に示したような操作を行うことで今までにその存在が知られていなかった、結晶形がI型であり、比表面積が20 m^2/g 以上、直径0.01 μm 以上の細孔の容積が0.3 cm^3/g 以上でかつ平均粒径が100 μm 以下であるという新規な多孔性セルロース微小粒子を得ることができた。

以下、使用例により本発明の効果を説明する。

使用例1

試料A、Bを各々90gと細川鉄工所(製)製バンタムミル・A-P-B型(使用スクリーン径0.5 mm φ)で微粉砕した局方フェナセチン(山本化学工業㈱製)60g、局方コーンスターチ(日濃化学㈱製)30g、乳糖(DMV社製、100メッシュ)120gをポリ袋中にて3分間混合した後、局方ステアリン酸マグネジウム(太平化学産業㈱製)を1.5g加え、更に30秒間混合したものを、菊水製作所㈱製RT-S-9型ロータリー打錠機で8 mm φ、12Rの杵を用いて回転速度25rpm、成形圧1000 kgf/cm^2 で打錠成形し、重量200mgの錠剤を得た。その錠剤の物性を第2表に示す。

比較使用例1

試料C、Dを使用例1と同様にして打錠成形した。結果を第2表に示す。

比較使用例2

市販微結晶セルロース「アビセル PH-301」(旭化成工業㈱製)を試料Eとして使用例1と同様に打錠成形した。結果を第2表に示す。

第2表

| | 試料名 | 硬度 (kg) | 重量百分率 (%) | 安息角 ($^\circ$) |
|--------|-----|-----------------------|--------------|---------------------|
| 使用例1 | A | 9.1 | 0.72 | 44.2 |
| | B | 8.3 | 0.74 | 44.8 |
| 比較使用例1 | C | 6.9 | 1.75 | 48.3 |
| | D | 6.2 | 1.36 | 51.3 |
| 比較使用例2 | E | 4.3 | 3.22 | 50.3 |

第2表を見ると試料A、Bの安息角が他に比べて低いことがわかる。(ここで安息角は打錠に供した混合粉体に対する測定値である。)安息角が

低いということは打錠してできた錠剤の重量バラツキも低いであろうと予想されるわけだがやはり試料A、Bの重量バラツキも他に比べて低い。重量バラツキという値は粉の流動性というよりも打錠機の臼への充填性の良し悪しを示す値で直接粉末圧縮法に対する粉の適応性はこの値をもって判断されるものである。それは安息角が低くても重量バラツキが大きい、ということが、例えば試料DとEの間の関係のように有りがちなことである

また錠剤として大事な性質の1つである硬度においても本発明品である試料A、Bは市販の直打用賦形剤である試料D、Eよりも高い値をとっている。試料Cは各値ともほどほどの値をとっているが粒径が大きいため他の粉体とのなじみが悪く、分離・偏析が問題となる。

以上のように本発明による多孔性セルロース微小粒子は医薬品製剤等の直接打錠用の圧縮成形助剤及び流動性改良剤としての優秀な性質を有している。

特許出願人 旭化成工業株式会社